



TITLE:

# 泌尿器科領域に於けるCosa-Tetracynの応用

AUTHOR(S):

重松, 俊; 鮫島, 博; 大森, 正治

---

CITATION:

重松, 俊 ...[et al]. 泌尿器科領域に於けるCosa-Tetracynの応用. 泌尿器科  
紀要 1959, 5(8): 799-804

ISSUE DATE:

1959-08

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/111798>

RIGHT:

## 泌尿器科領域に於ける Cosa-Tetracyn の応用

久留米大学医学部泌尿器科学教室

教 授	重	松	俊
講 師	鮫	島	博
助 手	大	森	正 治

## The Clinical Application of Cosa-Tetracyn to Urogenital Infection Diseases

Shun SHIGEMATSU, Hiroshi SAMESHIMA and Masaharu Oomori

From the Department of Urology, Kurume University School of Medicine

(Director . Prof. S. Shigematsu)

The present authors conducted some fundamental experiments on Cosa-Tetracyn, examined its clinical efficacy and reached the following conclusion:

- 1) After oral administration, blood level reached the peak at two to three hours and effective blood level was maintained up to six to eight hours.
- 2) The application of 21 cases of various urogenital infection, the course of 18 was able to be followed. Efficacy was notable except 1, that was doubt of perinephritis.
- 3) The continuous use causes no considerable side effects.

## 結 言

最近抗生物質研究の新しい方向として, broad antibiotic spectrum を有するものの発見から, 耐性菌対策, 交叉耐性及び菌交代症の問題, 又抗生物質によるアレルギーの問題等が取上げられている様であるが, 内服された抗生物質の腸管からの吸収を良好にし, 如何にして早く, 高い血中濃度を得るか, 又如何にしてその血中濃度を持続させるかという問題も, その効果を確実にする点から絶えざる研究が行われている. 此の目的の為に一つの新しい添加剤として先般メタリン酸ソーダが発見され既に多くの製品が世に出て使用されつつある. 然し此等は腸管からの吸収を容易にするという目的には叶うのであるが, 一方では Na の存在の為に食塩制限患者には使用し得ず, 又連用すると Na の蓄積を来す怖れがある為に一部の重症患者では長期投与は不可能という欠点があり尙更に優秀な

薬剤の出現が期待されたのである.

今般 Pfizer から発売された Cosa-Tetracyn は Tetracyn に Glucosamine を添加したもので, 此はメタリン酸ソーダの場合の様に Na の蓄積を来す事のない, 体内に常に生理的に存在する物質であり而も腸管からの吸収は極めて少ないものである. 吾々の教室でも Pfizer から試供品の提供を受けたので, 種々の尿路感染症に応用した所優秀な成績を得る事が出来たので茲に報告する次第である.

## Cosa-Tetracyn に就いて

Tetracyn に添加されている Glucosamine は生理的にも体内に存在する. 化学的には Glucose に近似する 2-Amino-d-Glucose ( $C_6H_{13}NO_5$ ) で僅かに甘味を有し, 遊離型として人乳中に存在するが殆どは蛋白と結合した型で全生物の重要な構成成分として存在し, Vitamin B<sub>12</sub>, Chondroitin 等の構成成分でもある. 又血中では  $\gamma$ -Globulin に含有される. 体内に於ける

生理的役割は未だ解明の途上にあるが、Heparin, ヒアルロン酸, Mucoprotein 等の組材として生化学的に重要な地位を占めている。又 Glucosamine は Glucose とは異り腸管からの吸収は少く且つ極めて緩徐であり従つて急性、慢性の毒性が極めて少いと云う利点がある。

Cosa-Tetracyclin は Tetracyclin 250mg に Glucosamine 250mg を添加したもので、その血中濃度は M. Carlozzi, Welch, Stone 等は皆 Tetracyclin の約 2 倍を示すことを報告している。

### 血中濃度に就いて

Pfizer 研究所の M. Carlozzi, Stone, Welch, 等は Cosa-Tetracyclin は Tetracyclin の約 2 倍の血中濃度を得る事を報じ、又本邦でも藤井、谷奥、中沢、その他の報告が見られるが、吾々も同様にして血中濃度の測定を行った。即ち健康成人男女各 5 例に 250mg 1 回経口投与、及び 500mg 1 回経口投与を空腹時に行いその血中濃度を追求した。その詳細は第 1, 2, 3, 4 図に示す如くで、250mg 1 回経口投与の場合は 1 時間目既に 1.9~2.1mcg/cc で、2 時間目は 2.4~2.7mcg/cc に達し、4 時間目には 2.9~3.1mcg/cc に至る。その後漸次減少するが、8 時間後も尚 1.7~2.1mcg/cc を示している。500mg 1 回投与の場合は 1 時間目は 2.1~2.3mcg/cc で、250 mg 投与群と大差を認めないが、2 時間目には急激に上昇して 5.4~5.6mcg/cc に達し、4 時間目まで上昇して最高 5.9~6.1mcg/cc を示すが、それ以後は漸次減少する。然し 8 時間後も尚 4.0~4.3mcg/cc の有効血中濃度を保持する。これを Tetracycline のメタ燐酸ソーダ複合体と比べると第 3, 4 図の如くで、内服後 1 時間目はやや劣るが 2 時間目以後は Glucosamine 添加剤の方が急速な増加を示し、谷奥等の報告と可成り近似した成績が得られた。何れにしても Tetracycline 単独の血中濃度に比べると、2 時間値を最大として平均 1.5~2 倍の血中濃度が得られ、又よく有効血中濃度を持続し、Carlozzi その他の成績に略一致して Cosa-Tetracyclin の優れた性質を明示しているものと思われる。

### 臨床成績

吾々が Cosa-Tetracyclin を応用したのは諸尿路感染症及び術後の感染症計 21 例である。それらの個々の記述は避け代表的症例のみ詳述する。

第 1 例 27 才、♂、急性淋菌性尿道炎。

約 20 日前に結婚す。その後 10 日目頃より排尿痛及び

排膿あり、初診時尿道を圧するに膿性分泌物多量認め又外尿道口の発赤も著明である。現在迄治療は全く行っていない。尿道分泌物の鏡検所見では膿球 (卅)、上皮細胞 (卅)、淋菌 (卅)、依つて Cosa-Tetracyclin 1 日 4 錠、6 時間毎に内服せしめた所、翌日は排尿痛は殆ど消失し、半透明の尿道分泌物を少量認めた。更に 4 錠内服せしめると、自覚症状は消失し、鏡検上淋菌陰性となつたが膿球が僅かに存在したので尚 3 日間内服せしめた。その後現在まで再発を見ず、著効を得たものと考えられる。

第 2 例 18 才、♀、淋菌性子宮内膜炎。

第 1 例の妻である。結婚 10 日前に感染機会あり、その後次第に膈分泌物の増加を認めるも放置す。夫の来診後に来診す。帯下以外の自覚症状を訴えず、又膀胱尿にも特に異常は認めないが、子宮腔部の糜爛著しく膿性帯下が多量で鏡検するに淋菌 (卅)、膿球 (卅)、依つて Cosa-Tetracyclin 1 日 4 錠宛 3 日間投与す。以後来診しないが、夫婦共に来診しない点から恐らく著効を得たものと考ええる。

第 6 例 28 才、♀、亜急性尿道炎兼子宮内膜炎。

約 1 年前に人工流産後、タンポンを挿入した儘 1 週間放置し、その後膈分泌物多量となり他医にて子宮内膜炎と診断され、Penicillin, Chloramphenicol、その他の抗生物質を使用したが一時的効果しか認めなかつた。約 1 カ月前より排尿痛、尿混濁を来し当科に紹介されたものである。初診時尿道口附近は著明に発赤腫脹し膿性分泌物を認め 1 部は糜爛す。子宮腔部の糜爛、発赤も高度で帯下も多量認められる。尿道分泌物、帯下共に鏡検上膿球 (卅)、大腸菌 (卅)、グラム陽性双球菌 (卅)、依つて膈洗滌を行うと共に Cosa-Tetracyclin 1 日 4 錠宛連日投与す。4 日後尿道口附近の糜爛は治癒し、尿道分泌物も少量且つ透明となる。子宮腔部の発赤糜爛も著しく改善され、帯下も半透明、水様となつたが、尚大腸菌を認めたので以後継続投下し、10 日目に至り自覚症状は全く消失し、他覚的にも何等所見を認めなくなつた。

第 7 例 30 才、♀、急性大腸菌性膀胱炎。

排尿痛、尿意頻度を主訴として来診す。尿は著明に混濁し、鏡検上膿球 (卅)、大腸菌 (卅)、上皮細胞 (+)、依つて Cosa-Tetracyclin 1 日 4 錠宛 4 日間投与して尿中大腸菌 (-) となり、自覚症状も軽減して軽度の残尿感を残すのみとなる。尚 4 日間投与するに自、他覚的症状は全く消失す。

第 9 例 67 才、♂、前立腺肥大症兼急性膀胱炎。

前立腺肥大症にて来診す。膀胱鏡検査施行後、尿意頻数著しく、尿混濁も著明で鏡検上大腸菌 (卅)、膿

球(++)、上皮細胞(++)、Cosa-Tetracyclin 1日4錠2日間の投与により頻尿、排尿痛は完全に消失し尿沈渣鏡検所見も著しく改善された。

第13例 65才、♂、前立腺肥大症術後膀胱炎。

前立腺肥大症にて摘除術後尿意頻数、排尿痛を訴う。尿は強く混濁し、鏡検上大腸菌(++)、膿球(++)、依つてCosa-Tetracyclin 1日4錠2日間投与するに自覚症状は軽快するも尚尿中に大腸菌を認む。前立腺手術後の膀胱炎は種々の治療に可成り抵抗するために継続治療が望ましいが、通院を中止したためにその後の治療は行っていない。

第15例 27才、♀、尿管結石截石術後の発熱。

尿管結石截石術後 Penicillin, Theradiazine を連続使用していたが、術後1週間目に発熱す故に Chloramphenicol 1日4錠宛3日間投与したが解熱せず、直ちにCosa-Tetracyclinに変更し1日4錠宛4日間投与す。6錠投与後より漸次下熱し始め、多少発赤を認めた術創部も発赤消退し術後16日で退院せしめ得た。

第18例 18才、♂、急性副睾丸炎。

数日前から突然左陰囊部の発赤・腫脹を認め、同時に自発痛著しき為に来診したものである。ボール水による湿布を行うと共に Penicillin 30万単位宛3日間使用するも自、他覚的症状は軽減しないのでCosa-Tetracyclinに変更し、1日4錠を4日間投与すると、腫脹は著明に減退し自発痛もなく、極く軽度の圧痛を認めるのみとなった。

第20例 38才、♀、腎周囲炎の疑い。

右側腹部の疼痛と微熱を主訴として来診す。諸検査の結果右腎周囲炎を疑い Penicillin, Brystacycline, その他の抗生物質を使用した全く反応せず、尿中大腸菌、膿球を認めた。故にCosa-Tetracyclin 1日4錠を3日間投与したが症状全く変化なく投薬中止す。無効例である。

### 総括及び考按

以上抗生物質の吸収を高め、より高い血中濃度を得ると同時にそれを持続せしめる目的で、添加剤として Glucosamine を選んだ Pfizer の新しい Antibiotic である Cosa-Tetracyclin について基礎的、臨床的実験成績の概要を述べたが、それを概括し若干の考察を加えてみると、先ず血中濃度を高めるについて添加剤として Glucosamine を選んだ過程については Car-lozzi が詳細な実験を行つている。即ち彼は

Glucosamine 添加 Tetracycline, クエン酸加 Tetracycline, ヘキサメタリン酸加 Tetracycline, Tetracycline リン酸塩複合体の4者に就いて血中濃度の測定を行つた結果、Glucosamine を添加したものに於て最も優秀な結果を得、Antibiotic Medicine and Clinical Therapy の誌上に明かにした。此の事実は Welch によつても確められ、又前にも述べた如く本邦に於ても藤井、谷奥、柳下、中沢、その他の諸氏によつて報告されている所であるが、吾々の行つた小実験でも此等の既に発表された成績に近似したものが得られその優秀性を再認識した。此の結果は更に引續いて行つた臨床実験においても確認された。

此の臨床的応用は Cornbleet (University of Illinois College of Medicine) によつて皮膚科領域の感染症に応用され、又 Stone その他 (Newyork Medical College) によつて婦人科感染症に応用され、何れも Antibiotic Medicine and Clinical Therapy に発表されたのを始め本邦でも小張、柳下、藤井、中沢、谷奥、小野等諸氏によつて急性伝染病、小児科、皮膚科、泌尿器科、婦人科領域に於ける治験例が報ぜられ夫々優秀な成績を得ると共に認むべき副作用のない事が特筆されている、吾々も21例の尿路感染症及び術後感染症に使用し、基礎的実験によつて得た可能性を実証した事は前に述べたが、更めてその成績を再検討してみると、

1. 急性淋3例中2例は著効を奏したが他の1例は投薬後來診せず経過の詳細は不明である。然し本例は著効を奏した1例の妻であるので恐らく自覚症状の消褪が通院中止の原因と考えられる。他の2例は1~2gの投与で淋菌の消失、自覚症状の消褪を認めている。然し再発の問題も考慮して淋菌消失後も尚1~2gの投与が望ましいのではないかと考える。

2. 淋疾後尿道炎は2例に過ぎず、1例は1日4錠宛2日間の投与で自覚症状は消褪したが尿糸は残存し、他の1例は投与後來診しない為に効果の判定は困難で、最低使用量、治療日数を決定する根拠となるものは得られなかつた。

3. 膀胱炎（術後膀胱炎を含む）7例中尿中に大腸菌のみを認めたもの5例で、他の2例は混合感染であった。前立腺肥大症摘除術後1カ月して症状発現した術後膀胱炎では1日4錠3日間の投与で自覚症状は軽減したものの大腸菌は消失するに至らなかった。又膀胱結石載石術後の症例に於ても同様であつて尚持続的な投与が望ましい。他の急性膀胱炎では2～8日間の投与を行い、再来せず経過不明の1例を除いて他は全て著効を得た。前立腺肥大症摘除術後の膀胱炎は種々の薬剤に可成り抵抗するもので、本剤でもその傾向は免かれず、かかる場合は急性膀胱炎時よりも遙かに長期連続投与が望ましい。

4. 他の遊走腎、尿管結石、尿道異物等の術後に使用した例では可成りの有効度を示している。此等は Penicillin 各種サルファ剤投与にて無効で、特にその中の1例は Chloramphenicol 投与によつても発熱を軽減せしめ得なかつたものであり、本剤の投与によつて解熱し著効をおさめた例である。一応起炎菌不明の術後の発熱に対しても使用し得ることは明かである。有効量は大凡2g前後と考えられるが、症状によつては増加の必要があるのは勿論である。

### 結 語

Pfizer の新しい Antibiotics である Cosa-

Tetracyclin に関する若干の基礎的実験と尿路感染症に対する臨床的応用の結果、次の如き結論を得た。

- 1) Glucosamine は血中濃度上昇及びそれを持続せしめるという点で極めて優秀である。
- 2) 21例の尿路感染症患者中経過を観察し得た18例では無効は1例に過ぎなかつた。淋菌性疾患では2gの投与で菌の消失を認め、又大腸菌性膀胱炎にも有効である。
- 3) 副作用として稀に下痢、悪心、嘔吐等のテトラサイクリン通有の胃腸症状が報告されているが吾々は全く経験しなかつた。

### 主要参考文献

- 1) M. Carlozzi : Antibiotic Medicine and Clinical Therapy. 5 2, 146, 1958.
- 2) H. Welch, et al : Ant. Med. and Clin. Ther., 5: 1, 52, 1958.
- 3) T. Cornbleet, et al : Ant. Med. and Clin. Ther., 5 : 5, 328, 1958.
- 4) M.L. Stone, et al : Ant. Med. and Clin. Ther., 5 5, 322, 1958.
- 5) 中沢・岡・村山：コサ・テトラシン文献集（第一集）
- 5) 藤井・市橋・南谷・紺野：コサ ラトラシン文献集（第一集）
- 7) 谷奥・徳田 コサ テトラシン文献集（第一集）

Table 1 Clinical effect in our clinic

case No.	clinical diagnosis	previous therapy	culture	treatment dose (day)	duration	effect	side effect
1	gonococcal urethritis	(-)	gonococcus	250mg×4	5	(++)	(-)
2	gonococcal endometritis	(-)	gonococcus	//	3	undetermined	
3	gonococcal urethritis	(-)	gonococcus	//	4	(+++)	(-)
4	nongonococcal urethritis	Penicillin Chloromycetin	diplococcus	//	2	undetermined	
5	nongonococcal urethritis	Penicillin	diplococcus E. coli	//	4	(+)	(-)
6	urethritis endometritis	Penicillin Chloromycetin Sulfamin	diplococcus E. coli	//	10	(+++)	(-)

7	cystitis	Diazine	E. coli diplococcus	//	8	(++)	(-)
8	cystitis	(-)	E. coli	//	2	undetermined	
9	cystitis	(-)	E. coli	//	2	(++)	(-)
10	bladder tumor cystitis	(-)	E. coli	//	3	(++)	(-)
11	prostatic hypertrophy cystitis	Theradiazine	E. coli diplococcus	//	2	(+)	(-)
12	postoperative cystitis	Theradiazine	E. coli	//	6	(++)	(-)
13	postoperative cystitis	Urocydal	E. coli	//	3	(+)	(-)
14	postoperative fever	Penicillin Theradiazine	E. coli	//	3	(++)	(-)
15	postoperative fever	Penicillin Theradiazine Chloromycetin	unknown	//	4	(++)	(-)
16	Postoperative fever	Penicillin	E. coli	//	4.5	(++)	(-)
17	postoperative cystitis	(-)	diplococcus	//	1	(++)	(-)
18	Epididymitis	(-)		//	4	(++)	(-)
19	pyelitis	Streptomycin Kanamycin	E. coli	//	4	(++)	(-)
20	perinephritis ?	Chloromycetin Kanamycin	E. coli	//	3	(-)	(-)
21	pyelitis	(-)	E. coli	//	4	(+)	(-)

Fig. 1 Serum levels of Cosa-Tetracycln after oral administration in healthy adult (male) Dosage 250mg

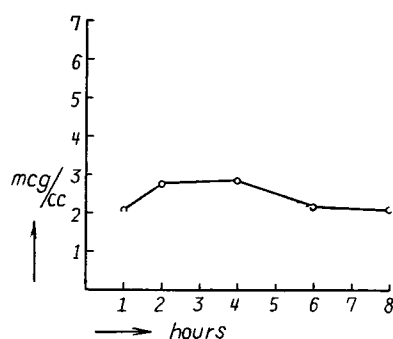


Fig. 2 Serum levels of Cosa-Tetracycln after oral administration in healthy adult (female) Dosage 250mg

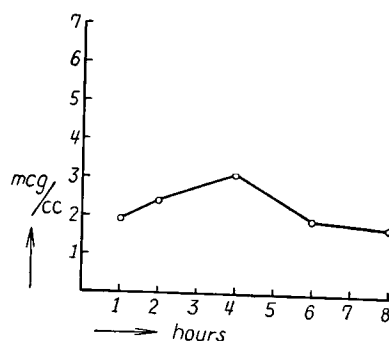


Fig. 3 Serum levels of Cosa-Tetracyn after oral administration in healthy adult (male) Dosage 500mg

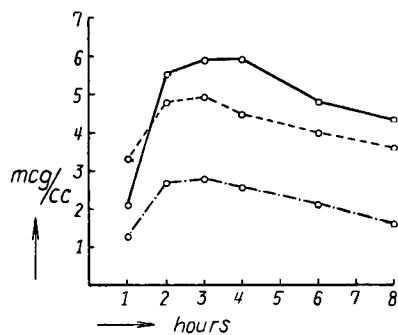
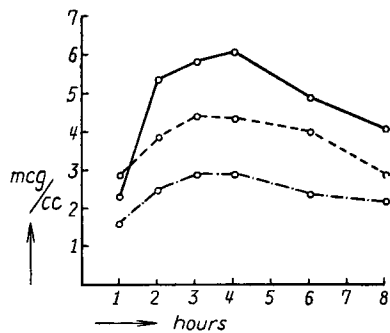


Fig. 4 Serum levels of Cosa-Tetracyn after oral administration in healthy adult (female) Dosage 500mg



— Cosa-Tetracyn  
 --- Tetracycline + 19-ノルテトラサイクリン  
 - · - Tetracycline